

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets<sup>5</sup> :</b> <b>A61K 31/44, 9/50</b>	<b>AI</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 93/25204</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 23 décembre 1993 (23.12.93)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00582 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 16 juin 1993 (16.06.93) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 92/07249 16 juin 1992 (16.06.92) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> ETHY-PHARM [ES/ES]; Centro Colon, Marqués de la Ensenada, 16, E-24004 Madrid (ES). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> DEBREGEAS, Patrice [FR/FR]; 10, rue du Peintre-Lebrun, F-78000 Versailles (FR). LEDUC, Gérard [FR/FR]; La-Grange-La-Brosse, F-45330 Malesherbes (FR).		<b>(74) Mandataire:</b> AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, CZ, FI, JP, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> GASTRO-PROTECTED STABLE OMEPRAZOLE COMPOSITIONS IN THE FORM OF MICROGRANULES AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION <b>(54) Titre:</b> COMPOSITIONS STABLES DE MICROGRANULES D'OMEPRAZOLE GASTRO-PROTEGES ET LEUR PROCEDE D'OBTENTION <b>(57) Abstract</b> Stable omeprazole composition in the form of microgranules comprising a neutral core of sugar and amidon, characterized in that it includes an active layer consisting of a dilution of omeprazole in mannitol in substantially equal quantities. The invention also concerns a process for the production of such compositions. <b>(57) Abrégé</b> La présente invention concerne une formulation stable de microgranules d'oméprazole comportant un noyau neutre constitué de sucre et d'amidon, caractérisée en ce qu'elle comporte une couche active constituée d'une dilution d'oméprazole dans du mannitol en quantités sensiblement égales. Elle concerne également un procédé d'obtention de telles formulations.		

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Dpto. INFORMACION TECNOLÓGICA  
REPROGRAFIA  
Panamá, 1 - Madrid 28071

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

**Compositions stables de microgranules d'oméprazole gastro-protégés  
et leur procédé d'obtention**

La présente invention concerne une formulation galénique d'oméprazole sous forme de microgranules gastro-protégés ayant une stabilité dans le  
5 temps compatible avec les exigences pharmaceutiques ainsi que le procédé de fabrication desdites microgranules.

L'oméprazole ou 5-méthoxy - 2-[[ (4-méthoxy - 3,5-diméthyl - 2-pyridinyl) méthyl] sulfinyl] -1H-benzimidazole, substance anti-ulcéreuse  
diminuant la sécrétion acide gastro-intestinale, est bien connue et a été  
10 notamment décrite dans le brevet suédois n° 78 04231 (Aktiebolaget Hässle Fack).

Il est également connu que l'oméprazole possède une solubilité très faible dans l'eau, mais qu'il est par contre très soluble dans les solutions alcalines et qu'il se dégrade très vite en milieu acide. Sa demi-vie de dégrada-  
15 tion est de dix minutes dans des solutions aqueuses de pH inférieur à 4, de dix-huit heures pour un pH égal à 6,5 et d'environ 300 jours pour un pH de 11.

Lorsque l'on utilise l'oméprazole par voie orale, il est par conséquent indispensable de gastro-protéger la forme galénique de la matière active (gélules, comprimés ou poudre) de façon à éviter tout contact de celle-ci en  
20 milieu acide au niveau gastrique tout en réalisant une dissolution rapide en milieu intestinal, niveau auquel l'oméprazole doit être absorbé, c'est-à-dire, dès que le pH ambiant devient supérieur à 6,8.

Les caractéristiques de dissolution in vitro d'une formulation orale d'oméprazole ainsi que les résultats de biodisponibilité réalisés chez l'homme à  
25 l'aide de ces formulations orales, constitués de granules protégés ont été décrites dans le Journal de Gastro-entérologie Scandinave (1985 ; 20 (suppl. 108) : 113-120, Pilbran A. Cederberg C).

Toutefois, il a été constaté que les granules entériques classiques ne présentaient pas une stabilité dans le temps suffisante pour être utilisés dans  
30 une forme pharmaceutique satisfaisante (gélules ou comprimés de microgranules), puisqu'on observe rapidement une dégradation du principe actif lorsqu'ils sont placés dans des conditions d'utilisation habituelles (température ambiante de 25°C, degré d'humidité compris entre 40 et 75%), avec l'apparition de

produits de dégradation nocifs, tels que décrits par exemple dans Acta Chemica Scandinavia 43 (1989) 536-548 (Arne BRÄNDSTROM & AL.).

Pour pallier ces inconvénients, il a notamment été proposé (EP-A-0 247 983 HÄSSLE A-G), de mélanger dans une masse de dérivés cellulosiques d'enrobage et de désintégrants une quantité adéquate d'oméprazole et d'un sel alcalin de sodium, potassium, magnésium, calcium ou les sels d'ammonium alcalins, de façon à obtenir par extrusion un noyau dont la composition est tamponnée et possède un pH alcalin compris entre 7 et 12.

Les microgranules ainsi réalisés sont alors gastro-protégés classiquement et répondent aux normes de dissolution et de gastro-résistance définies pour une utilisation optimale du produit par voie orale, c'est-à-dire une dissolution supérieure à 75% après 30 minutes dans un milieu aqueux de pH égal à 6,8 et une gastro-résistance supérieure à 85% après 2 heures dans un milieu de pH égal à 1,2.

Néanmoins, ce type de réalisation présente plusieurs inconvénients importants, tant du point de vue technique qu'économique. Tout d'abord, cela oblige à préparer des associations de produits et des mélanges, avec des risques de toxicité globale et d'instabilité au cours du procédé de fabrication. En outre, il faut utiliser un type d'appareils spécifiques coûteux ajoutant au coût élevé du principe actif, ce qui tend à augmenter par trop le prix du produit fini pour une utilisation massive au niveau mondial, le coût de traitement journalier lié à l'utilisation d'un tel produit étant beaucoup plus important que celui obtenu en utilisant un traitement du type sel de bismuth et métronidazole ou macrolide agissant comme anti-acide et agents destructeurs de l'*Helicobacter pylori* (agent responsable de la majorité des ulcérations gastro-intestinales).

L'objet de l'invention remédie à ces inconvénients. Il concerne une nouvelle formulation stable de microgranules gastro-protégés d'oméprazole et le procédé permettant de les obtenir, dans des conditions économiques avantageuses.

Selon l'invention, l'oméprazole est utilisé sous forme de poudre diluée dans une quantité sensiblement égale de mannitol de façon à obtenir une suspension homogène et stable et de façon à assurer une meilleure uniformité de la teneur en oméprazole lors de l'application sur des grains neutres constitués d'un mélange de sucre et d'amidon.

La présente invention concerne donc une formulation stable de microgranules d'oméprazole caractérisés en ce qu'ils comportent un noyau neutre constitué de sucre et d'amidon enrobé d'une couche active comprenant une dilution d'oméprazole dans du mannitol en quantités sensiblement égales.

5 Par poudre diluée, on entend selon l'invention un mélange d'une poudre d'oméprazole, d'une poudre de mannitol, de lauryl sulfate de sodium et de carboxy méthylamidon.

D'une manière préférentielle, les poudres mélangées ont une granulométrie sensiblement égale, inférieure à 100 microns.

10 Par quantités sensiblement égales, on entend un rapport en poids poudre d'oméprazole / poudre de mannitol voisin de 1, c'est-à-dire compris entre 0,9 et 1,2.

Les noyaux neutres constitués de sucre et d'amidon dans des proportions en poids voisines de 4 parties pour 1 partie d'oméprazole poudre, 15 ont un diamètre moyen compris entre 0,7 mm et 0,9 mm.

La couche de principe actif, ou couche active appliquée sur les grains neutres aura de préférence une épaisseur comprise entre 100 et 300  $\mu\text{m}$  environ (0,1 et 0,3 mm).

Pour assurer la bonne stabilité du principe actif au cours du 20 stockage des microgranules selon l'invention, le taux d'humidité de la couche active est inférieur à 1 %, de préférence inférieur à 0,5 %.

En outre, le microgranule selon l'invention comprend avantageusement une couche de protection complémentaire de la couche active constituée de mannitol et d'un agent liant, afin d'isoler définitivement le 25 noyau sur lequel est appliqué l'oméprazole de la couche externe d'enrobage destinée à assurer la gastroprotection des noyaux actifs.

D'une manière préférentielle, l'agent liant est de l'hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC), alors que la couche gastro-résistante comprend du phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMCP) ou des copolymères 30 ammoniques de l'acide méthacrylique et du talc.

Pour satisfaire aux critères de dissolution in vitro des microgranules d'oméprazole selon lesquels au moins 75% de l'oméprazole doit être dissous au bout de 30 minutes lorsque l'on place les microgranules dans un milieu aqueux de pH égal à 6,8 et à une température de 37°C, on ajoute dans le mélange

initial d'oméprazole et de mannitol environ 10% de carboxy-méthyl-amidon (EXPLOTAB® commercialisé par la société MENDELL) afin d'obtenir une désagrégation complète des granules à pH égal à 6,8, ainsi qu'environ 5% d'un agent tensio-actif tel que le lauryl sulfate de sodium qui améliore la solubilisation de l'oméprazole dans le milieu intestinal.

De plus, on utilise comme solutions liantes pour appliquer la couche active sur les grains neutres puis la protection complémentaire de mannitol, des solutions à viscosité forte de l'ordre de 15 centipoises ( $15 \cdot 10^{-3}$  F.s.) d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (PHARMACOAT® commercialisé par la société SHINETSU) utilisées en solution dans un mélange d'au moins 80% d'éthanol et au plus 20% d'eau, par exemple un mélange de 10 parties d'eau pour 90 parties d'éthanol à 95° et selon des faibles quantités afin de limiter au maximum la teneur en solvant et en eau des granules tout au long de la fabrication des granules actifs.

Enfin, selon un mode de réalisation des granules stables d'oméprazole selon l'invention, l'enrobage gastro-résistant des microgranules constitué de phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCP) (HP 50 R commercialisé par la Société SHIN-ETSU) en solution à 7,5 % dans un mélange 80-20 en masse d'acétone et d'éthanol à 95°, est appliqué en couches externes après un prémontage des microgranules actifs d'oméprazole et de mannitol par pulvérisation d'un sirop de saccharose à 33%, dans un mélange eau/éthanol de 44/56 en masse, ce sirop de sucre ayant un poids total en saccharose d'environ 25% par rapport à la quantité d'enrobage final gastrorésistant. Cette couche extérieure peut comporter du talc comme lubrifiant.

Pendant toute la durée des différentes phases d'application et d'enrobage, la température des granules est maintenue entre 32°C et 38°C et entre chaque phase, on réalise un séchage à une température comprise entre 35°C et 40°C de façon à ce que les teneurs en solvants et en eau soient minimales, la teneur finale étant inférieure à 1% pour l'eau et 2000 ppm pour l'éthanol.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lumière des exemples ci-après.

Exemple 1: Procédé de préparation de Microgranules d'Oméprazole

dosés à 8,41 % en poids.

Toutes les quantités mentionnées sont exprimées en kg de masse sèche pour une quantité finale égale à 237,80 kg de microgranules ayant une teneur de 84,1 mg d'oméprazole par gramme de microgranules.

5

### COMPOSITION

	Grains neutres de sucre et d'amidon	80,00
	<u>Couche active:</u>	
10	Oméprazole	20,00
	Mannitol	20,00
	Carboxyméthyl amidon (CMA)	4,00
	Lauryl sulfate de sodium	2,00
	<u>Couche de protection complémentaire</u>	
15	Mannitol	50,00
	Saccharose	8,00
	HPMC 15 centipoises	3,20
	<u>Couche gastro-résistante</u>	
	HPMCP	32,00
20	Talc	<u>18,60</u>
		237,80

Le procédé, selon l'invention, consiste à préparer une dilution de 20 kg d'oméprazole dans 20 kg de mannitol en présence de 4 kg de CMA et de 2 kg de lauryl sulfate de sodium, puis à lier cette dilution sèche sur 80 kg de grains neutres de sucre et d'amidon dont le diamètre est compris entre 0,7 et 0,9 mm à l'aide d'une solution de HPMC (1,6kg) à 4% dans l'eau (20 parties) et l'éthanol à 95 ° (80 parties) dans une turbine circulaire à fond plat incliné, puis à protéger les grains actifs ainsi obtenus à l'aide de 50 kg de mannitol appliqués avec le reste de la solution de HPMC (soit 1,6 kg), puis à prémonter les granules ainsi protégés par un sirop de sucre (8 kg de saccharose) à 33% constitué de 44 parties d'eau pour 56 parties d'éthanol à 95° et à appliquer enfin l'enrobage de gastroprotection à raison de 32 kg de HPMCP en solution à 7,5% dans un mélange de 80 parties d'éthanol à 95° pour 20 parties d'acétone.

Les granules ainsi obtenus montrent une gastrorésistance supérieure à 85% dans un milieu de pH 1,2, jusqu'au bout de 2 heures à 37°C, la quantité d'oméprazole non libérée dans ce milieu est de 91,7%. Dans un milieu aqueux de pH égal à 6,8, la dissolution des granules montre au bout de 30 minutes un taux d'oméprazole de 92%, soit une quantité supérieure à 75% qui est la norme minimale acceptable.

Au bout de 12 et 24 mois, les valeurs respectives de gastrorésistance sont de 92,1% et 92,8% et les dissolutions à pH 6,8 de 91,4% et 93,8% dans les mêmes conditions opératoires.

De plus, la couleur beige très claire des microgranules conservés en gélules à température ambiante et une humidité extérieure de 60% dans des flacons de verre à opercule munis de capsule déshydratante, est maintenue constante pendant une durée d'au moins 24 mois.

#### Exemple 2: Tests de Stabilité

L'étude de la stabilité de l'Oméprazole a été réalisée sur 4 lots de gélules comprenant les microgranules selon l'invention et un lot de microgranules. Les lots contrôlés, les conditions de conservation, les méthodes d'analyses ainsi que les résultats sont présentés ci-après.

#### 1. LOTS CONTROLES

##### Oméprazole gélules

C458-1-2, C458-1-6, C458-2-3 et C458-2-4

##### Oméprazole microgranules

UQM 001-3

LOTS	DATES DE FABRICATION	TEMPS DE CONSERVATION (mois)
C458-1-2	Juin 1983	36
C458-1-6	Février 1984	36
C458-2-3	Septembre 1984	24
C458-2-4	Octobre 1984	24
UQM 001-3	Octobre 1990	3



## 2. CONDITIONS DE CONSERVATION

- 25°C - Humidité relative 60%
- 30°C - Humidité relative 30 - 40%, 60%
- 5 - 37°C - Humidité relative 20 - 30%, 90%
- 50°C - Humidité relative 80%
- Réfrigérateur

## 3. ANALYSE DES ECHANTILLONS

10

### a. gélules

#### Solution d'échantillon

- A - Pour le dosage de l'oméprazole, introduire le contenu de 5 gélules dans une fiole jaugée de 250 ml, puis introduire 200 ml de solution de méthanol-ammoniaque (95/5), et agiter magnétiquement durant 30 minutes. Compléter à l'aide du même solvant. Filtrer et diluer 10 ml de filtrat dans une fiole jaugée de 100 ml, avec 30 ml de dichlorométhane et compléter au volume à l'aide d'une solution méthanol-ammoniaque-dichlorométhane (24/1/75).

- 20 B - Pour la détermination des produits de dégradation, dissoudre le contenu de 2 gélules dans 8 ml de la solution de méthanol-ammoniaque (95/5), sous agitation magnétique pendant 30 minutes. Filtrer et diluer 2,5 ml du filtrat à 100 ml dans du dichlorométhane. Injecter immédiatement.

#### Appareillage et conditions

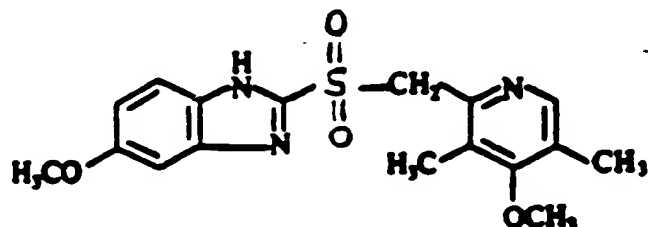
- Appareil CLHP équipé d'un détecteur U.V.
- 25 - Précolonne de silice, 7 $\mu$ m, de 15 mm de longueur x 3,2 mm de diamètre interne (Brownlee ou équivalent).
- Colonne de Lichrosorb Si 60, 5 $\mu$ m, de 124 mm de longueur x 4 mm de diamètre interne (Hibar Merck ou équivalent).
- Débit : 1 ml/min.
- 30 - Lecture à 280 nm
- injection : 40  $\mu$ l.

#### Contrôle du système

Une fois la stabilité de la ligne de base obtenue, le système est contrôlé de la manière suivante :

Dissoudre 5 mg d'oméprazole standard et 5 mg de la sulfone correspondante H 168/66 (dont la formule développée est reproduite ci-après) dans 100 ml de phase mobile. Injecter plusieurs fois 40  $\mu$ l jusqu'à l'obtention d'une constante des temps de rétention (différence entre deux injections <1%).

5



10

Le temps de rétention de l'oméprazole est de 10 minutes et celui de la sulfone H 168/66 de 8 minutes.

15

#### b. microgranules

#### Détermination de la teneur en oméprazole des microgranules

La teneur en oméprazole des microgranules est déterminée par spectrophotométrie dans l'ultra-violet après séparation par chromatographie liquide haute performance.

20

#### Réactifs

- Acétonitrile pour CLHP (par exemple CARLO ERBA réf. 412409)
- phosphate de sodium dibasique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )
- Phosphate de sodium monobasique ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )
- Eau distillée

25

- Substance de référence : OMÉPRAZOLE

#### Appareillage

Appareil pour chromatographie liquide avec détecteur UV (280 nm) :

\* 2 colonnes en série, en acier inoxydable :

30

- précolonne : longueur 1,5 cm -  $\phi$  interne 3,2 mm - granulométrie 7  $\mu$ m
- colonne : longueur 12,5 cm -  $\phi$  interne 4 mm - granulométrie 5  $\mu$ m

- \* Phase stationnaire : Lichrosorb RP 18
  - \* Système d'injection : pour des quantités de 20  $\mu$ l (par exemple injecteur automatique WISP 712).
  - \* Intégrateur : LCI 100 PERKIN ELMER ou WATERS 645 DATA
- 5 MODULE

#### Essais de gastro-résistance et de dissolution

Les microgranules sont soumis, pendant 2h30, à une agitation dans des milieux appropriés à température constante (37°C +/- 0,5°C) dans un appareil de dissolution:

#### 10 Appareillage

L'appareil de dissolution utilisé est l'appareil à palette décrit à la Pharmacopée Européenne.

Vitesse de rotation : 100 tours / minute

Volume utilisé : 500 ml de milieu de pH 1,2.

15 Ajout de 400 ml de milieu de pH 7,6.

#### Milieux

Milieu I : Milieu de résistance acide.

Introduire dans une fiole jaugée de 1 litre, 2 grammes de chlorure de sodium et 7 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%). Compléter au volume à l'aide d'eau purifiée. Agiter jusqu'à dissolution. Le pH de cette solution doit être 1, 2 +/- 0,05.

Milieu II : Milieu de pH 7,6 (ajout)

Solution de phosphate sodique dibasique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) 0,235 M.

Préparer 1 litre de solution pour 2 vases.

25

#### 4.RESULTATS ET CONCLUSIONS

Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-après.

Lors de la détermination de la teneur en impuretés, deux impuretés principales sont détectées sur tous les lots. Dans les tableaux de résultats, il

30 sont identifiées sous les dénominations I et I'.

A : Période de conservation (mois)

B : Conditions de conservation - ° C Humidité relative

C : Aspect

## Om prazole gélules lot C458-1-2

5	A	B	C	D	E	I	F	Autres
						%	%	%
	0		a	6	20,3	<0,5	<0,5	<0,2
10	6	25	60	a	5	20,6	<0,5	<0,2
		30	60	a	7	20,1	<0,5	<0,2
		50	80	c	7	19,4	<0,5	<0,3
	12	25	60	a	5	20,5	<0,5	<0,2
		30	60	b	6	20,5	<0,5	<0,2
15	18	25	60	a	6	19,8	<0,5	<0,2
		30	60	b	6	20,1	<0,5	<0,2
	24	25	60	a	6	20,7	<0,5	<0,2
		30	60	c	7	20,2	<0,5	<0,3
	30	25	60	a	6	20,3	<0,5	<0,3
20	36	25	60	b	6	19,9	<0,5	<0,3
		réfrigérateur		a	6	20,8	<0,5	<0,2

a = blanc, b = coloré, conforme, c = coloré, non conforme

## Omépraz le gélules lot C458-1-6

5	A			B	C	D	E	I %	F %	Autres %
	0				a	5	19,4	<0,5	<0,5	<0,2
10	6	25	60		a	5	19,6	<0,5	<0,5	<0,2
		30	60		a	6	19,5	<0,5	<0,5	<0,2
		50	80		c	7	18,7	<0,5	<0,5	<0,4
	12	25	60		a	5	19,2	<0,5	<0,5	<0,2
		30	60		b	6	19,3	<0,5	<0,5	<0,2
15	18	25	60		a	5	19,7	<0,5	<0,5	<0,2
		30	60		b	5	19,1	<0,5	<0,5	<0,3
		24	60		a	6	19,0	<0,5	<0,5	<0,2
		30	60		c	6	19,2	<0,5	<0,5	<0,3
	30	réfrigérateur			a	6	19,8	<0,5	<0,5	<0,2
20	36	25	60		a	5	19,3	<0,5	<0,5	<0,2
		réfrigérateur			a	6	19,8	<0,5	<0,5	<0,2
		25	60		b	5	19,2	<0,5	<0,5	<0,2

a = blanc, b = coloré, conforme, c = coloré, non conforme

## Oméprazole gélules lot C458-2-3

5	A	B	C	D	E	F		
						I %	P %	Autres %
	0		a	<5	21,2	<0,5	<0,5	<0,2
10	6	réfrigérateur	a	<5	20,9	<0,5	<0,5	<0,2
	25	60	a	5	21,1	<0,5	<0,5	<0,2
12	réfrigérateur		a	5	20,8	<0,5	<0,5	<0,2
	25	60	a	<5	20,7	<0,5	<0,5	<0,2
18	réfrigérateur		a	<5	20,6	<0,5	<0,5	<0,2
	25	60	a	5	20,4	<0,5	<0,5	<0,2
15	24	25	60	a	6	20,7	<0,5	<0,2

a = blanc, b = coloré, conforme, c = coloré, non conforme

20

## Oméprazole gélules lot C458-2-4

25	A	B	C	D	E	F		
						I %	P %	Autres %
	0		a	6	20,7	<0,5	<0,5	<0,2
	6	25	60	a	<5	20,8	<0,5	<0,2
	12	25	60	a	5	20,3	<0,5	<0,2
	18	25	60	a	6	20,5	<0,5	<0,2
30	24	réfrigérateur	a	5	20,0	<0,5	<0,5	<0,2
		25	60	b	5	20,4	<0,5	<0,5

a = blanc, b = coloré, conforme, c = coloré, non conforme

**Oméprazol microgranules UQM 001-3**

- A : Période de conservation (mois)  
 5 B : Conditions de conservation - ° C Humidité relative  
 C : Aspect  
 D : Dosage de l'oméprazole (mg/g)  
 E : Essai de gastrorésistance  
 F : Essai de Dissolution - %

10

	A	B	C	D	E	F
0			a	78,0	95,9	95,0
1	25	55-65	a	80,8	93,9	94,0
15	30	30-40	a	81,2	94,4	95,0
	37	20-40	a	80,4	97,0	97,0
	37	90	a	77,6	97,5	100,0
3	25	56-65	a	81,4	91,6	92,0
	30	30-40	a	79,1	95,7	96,0
20	37	20-40	a	80,2	92,0	93,0
	37	90	c	41,9	-	-

a = blanc, b = coloré, conforme, c = coloré, non conforme

- 25 Les gélules ont une bonne stabilité au réfrigérateur et à 25°C, jusqu'à 36 mois de conservation. Toutes les impuretés ont une concentration inférieure à 0,50%.

La teneur en impuretés augmente un peu plus avec la température et l'humidité, et peut être suffisante pour provoquer une coloration des granules.

- 30 Les microgranules conservés en vrac ont une bonne stabilité pendant 3 mois à température ambiante et humidité relative 55-65%, à 30°C et humidité relative 30-40% et à 37°C et humidité relative 20-30%, et pendant 1 mois à 37°C et humidité relative 90%.

**DUREE DE VALIDITE**

A la vue des résultats obtenus, la spécialité est stable pendant 36 mois, à condition de ne pas dépasser 25°C durant cette période.

**5      NORMES**

	1. Aspect	gélules de gélatine dure contenant des granules blanchâtres à beige plus ou moins foncé sans particules étrangers.
	2. Poids moyen	environ 235 mg $\pm$ 10%
10	3. Teneur en oméprazole	18,0 - 22,0 mg/gélule (90 - 110%)
	4. Résistance en milieu acide	$\geq$ 85 %
	5. Libération à pH 6,8	$\geq$ 75 %
	6. Produits de dégradation	teneur totale $\leq$ 2,0%
15		teneurs individuelles $\leq$ 0,5%

20 Bien entendu, l'homme de l'art pourra apporter des variantes dans les modes de réalisation des microgranules selon l'invention, en particulier, en utilisant des appareils d'enrobage tels que des lits fluidisés à la place des turbines à fonds plats décrites ci-dessus, ou encore en utilisant des polymères méthacryliques comme matériaux de gastroprotection (par exemple l'EUDRAGIT® L 100-55 ou L 30 D de la société ROHM & HASS) ou d'autres polymères gastro-résistants sans pour cela sortir du cadre et de la portée de l'invention.

25 Par contre, l'invention n'est pas destinée à réaliser des microgranules par les techniques d'extrusion classiques déjà décrites dans l'art antérieur, ces techniques nécessitant d'utiliser l'oméprazole en solution dans une masse contenant des solvants et de l'eau, ce qu'on évite grâce aux modes de réalisation du procédé décrit ci-dessus afin de pallier aux conséquences de  
30 l'instabilité de l'oméprazole dans de telles conditions.



### REVENDICATIONS

1. Formulation stable de microgranules d'oméprazole comportant un noyau neutre constitué de sucre et d'amidon, caractérisée en ce qu'elle comporte une couche active constituée d'une dilution d'oméprazole dans du mannitol en quantités sensiblement égales.  
5
2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche active d'oméprazole comporte sensiblement 10% en poids de carboxyméthylamidon.
3. Formulation selon la revendication 2, caractérisée en ce que la couche active d'oméprazole comporte sensiblement 5% d'un composé tensio-actif du type lauryl sulfate de sodium.  
10
4. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comporte à la surface de la couche active d'oméprazole une couche complémentaire de protection constituée de mannitol.
- 15 5. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la dilution d'oméprazole dans du mannitol et ladite couche de protection sont appliquées au moyen d'un liant du type hydroxypropylméthylcellulose de forte viscosité.
- 20 6. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les grains actifs comportent une couche externe de gastro-protection constituée d'un enrobage gastro-résistant du type phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose et de talc.
- 25 7. Procédé d'obtention des formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on applique sur des grains neutres constitués de sucre et d'amidon une dilution sèche de mannitol et d'oméprazole à l'aide d'une solution liante de type hydroxypropylméthylcellulose de viscosité forte en solution dans un mélange d'au moins 80% d'éthanol et au plus 20% d'eau.
- 30 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que chaque application de la dilution sèche est suivie d'un séchage à une température comprise entre 35°C et 40°C pendant un temps permettant d'abaisser la teneur en eau des microgranules actifs à 1% et leur teneur en éthanol à 2000 ppm.

9. Procédé selon les revendications 7 et 8, caractérisé en ce qu'on utilise des microgranules neutres dont la taille est comprise entre 0,7 et 0,9 mm.

10. Procédé selon les revendications 7, 8 et 9, caractérisé en ce qu'on utilise pour réaliser les applications de dilution active et les enrobages de  
5 gastro-protection, des turbines à fond plat.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 93/00582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 A61K31/44 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## 3. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 237 506 (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAGET) 16 September 1987 see claims 1,6,12 see page 2, line 44 - line 53 see page 3, line 13 - line 64 ---	1,4-8
Y	EP,A,0 470 047 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 5 February 1992 see claims 1,3,4,10 see page 3, line 27 - line 42 see page 4, line 10 - line 11 see page 4, line 31 - line 36 see example 1 ---	1,4-8
A	EP,A,0 324 981 (ALFA WASSERMAN SPA) 26 July 1989 see claims 1,6 -----	2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 1993

Date of mailing of the international search report

23. 11. 93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VENTURA AMAT, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

information on patent family member

Internat

Application No

PCT/FR 93/00582

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0237506	16-09-87	SE-B- 457326	19-12-88
		CA-A- 1297018	10-03-92
		DE-A- 3772072	19-09-91
		SE-A- 8600657	15-08-87
		US-A- 4840799	20-06-89
-----			
EP-A-0470047	05-02-92	US-A- 5188836	23-02-93
		AU-A- 8131191	30-01-92
		CA-A- 2047861	28-01-92
		JP-A- 4234313	24-08-92
-----			
EP-A-0324981	26-07-89	AU-A- 2766689	20-07-89
		DE-A- 3879166	15-04-93
		JP-A- 1279823	10-11-89
		US-A- 5043167	27-08-91
-----			

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 A61K31/44 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 237 506 (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAGET) 16 Septembre 1987 voir revendications 1,6,12 voir page 2, ligne 44 - ligne 53 voir page 3, ligne 13 - ligne 64 -----	1,4-8
Y	EP,A,0 470 047 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 5 Février 1992 voir revendications 1,3,4,10 voir page 3, ligne 27 - ligne 42 voir page 4, ligne 10 - ligne 11 voir page 4, ligne 31 - ligne 36 voir exemple 1 -----	1,4-8
A	EP,A,0 324 981 (ALFA WASSERMAN SPA) 26 Juillet 1989 voir revendications 1,6 -----	2

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Novembre 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23. 11. 93

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

VENTURA AMAT, A

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 93/00582

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0237506	16-09-87	SE-B- 457326	19-12-88
		CA-A- 1297018	10-03-92
		DE-A- 3772072	19-09-91
		SE-A- 8600657	15-08-87
		US-A- 4840799	20-06-89
-----			
EP-A-0470047	05-02-92	US-A- 5188836	23-02-93
		AU-A- 8131191	30-01-92
		CA-A- 2047861	28-01-92
		JP-A- 4234313	24-08-92
-----			
EP-A-0324981	26-07-89	AU-A- 2766689	20-07-89
		DE-A- 3879166	15-04-93
		JP-A- 1279823	10-11-89
		US-A- 5043167	27-08-91
-----			